

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international(43) Date de la publication internationale  
26 février 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/016580 A2(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07C 229/22(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/002447

(22) Date de dépôt international : 1 août 2003 (01.08.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/10306 14 août 2002 (14.08.2002) FR(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : PREST-WICK PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; Suite 1475, 1825 K Street N.W., Washington, DC 20006 (US).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : CLARENCE-SMITH, Kathleen [FR/US]; 1623 31st Street, N.W., Washington, DC 20015 (US). CONTRERAS, Jean-Marie, Georges [FR/FR]; 1A, rue des Lilas, F-67640 Fegersheim (FR). DEYON, Laurence, Nathalie [FR/FR]; 172, rue de Lyon, F-67400 Illkirch (FR). WERMUTH, Camille, Georges [FR/FR]; 3, rue de la Côte-d'Azur, F-67100 Strasbourg (FR).

(74) Mandataire : METZ, Paul; Cabinet Metz Patni, B.P. 63, 63, rue de la Ganzau, F-67024 Strasbourg Cedex (FR).

## Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

- relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii) pour toutes les désignations
- relative au droit du déposant de revendiquer la priorité de la demande antérieure (règle 4.17.iii) pour toutes les désignations

## Publiée :

- sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: DERIVATIVES OF GLYCINERGIC R(+)-2-AMINO-3-HYDROXYPROPANOIC ACID

(54) Titre : DERIVES DE L'ACIDE R(+)-2-AMINO-3-HYDROXYPROPANOIQUE A ACTION GLYCINERGIQUE

(57) Abstract: The invention relates to the use of derivatives of R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoic acid which is substituted on the azote by a group: (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, 3-oxo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alken-2-yl, phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, phenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, gem-diphenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, gem-diphenyl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkanoyl, optionally N-substituted alanyl, optionally N,N'-disubstituted lysinoyl, phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidene or gem-diphenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidene, and the pharmaceutically-acceptable salts thereof for the preparation of medicaments that are intended for the treatment of diseases of the CNS due to reduced glycinergic transmission, such as for the treatment of autism, schizophrenia and Alzheimer's disease.

(57) Abrégé : On décrit l'utilisation de dérivés de l'acide R(+)-2-amino-3-hydroxypropaïque, substitué sur l'azote par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, 3-oxo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcén-2-yle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyle, alanyl éventuellement N-substitué, lysinoyle éventuellement N,N'-disubstitué, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène, et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments destinés au traitement de maladies du SNC dues à une transmission glycinergique réduite, notamment au traitement de l'autisme, de la schizophrénie et de la maladie d'Alzheimer.

DERIVES DE L'ACIDE R(+)-2-AMINO-3-HYDROXYPROPANOÏQUE A  
ACTION GLYCINERGIQUE

OBJET DE L'INVENTION

5 La présente invention a pour objet l'utilisation de dérivés de l'acide R(+)-  
2-amino-3-hydroxypropanoïque pour la préparation de médicaments destinés à  
traiter des maladies du Système Nerveux Central (SNC) dues à une transmission  
glycinergique réduite, des compositions pharmaceutiques comprenant de  
nouveaux dérivés de l'acide R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque en tant que  
10 principes actifs, ainsi que de nouveaux composés dérivés de l'acide R(+)-2-  
amino-3-hydroxypropanoïque.

CONTEXTE DE L'INVENTION

Après la découverte du site de liaison de la glycine couplé au récepteur  
NMDA au niveau du SNC, il a été suggéré qu'un déficit dans la transmission  
15 glycinergique et/ou glutaminergique au niveau du récepteur NMDA est une des  
causes de maladies comportant des troubles cognitifs et des troubles de la  
mémoire tels que l'autisme, les troubles de l'apprentissage chez l'enfant, la  
schizophrénie, la maladie d'Alzheimer.

Des substances capables de renforcer la transmission glycinergique sont  
20 donc susceptibles d'améliorer les troubles cognitifs et les troubles mnésiques qui  
accompagnent ces maladies.

ETAT DE LA TECHNIQUE

Il est connu que la glycine est un des agonistes les plus puissants du site de  
la glycine du récepteur NMDA et que d'autres D-aminoacides, dont la D-sérine,  
25 sont de très bons agonistes, bien qu'avec une plus faible affinité que celle de la  
glycine. Une revue sur le sujet est publiée dans CNS Drug Reviews, 1995, 1(2),  
227-260.

Il est également connu que les symptômes négatifs et cognitifs de la  
schizophrénie peuvent être traités par la glycine ou par ses précurseurs ou encore  
30 par des antagonistes de la recapture de la glycine. Notamment, les documents US  
5,837,730 et US 5,854,286 enseignent que des doses orales ultra-élevées (> 30  
g/jour) de glycine ou de composés qui entraînent une augmentation des taux de  
glycine dans le SNC en agissant comme précurseurs de la glycine ou comme  
remplaçants de la glycine au niveau du site de la glycine du récepteur NMDA  
35 conduisent à une amélioration des symptômes négatifs chez des patients  
schizophréniques. Parmi ces derniers composés, ces documents citent le  
glycinamide, la thréonine et la D-sérine.

Le document US 6,228,875 montre que des maladies neuropsychiatriques caractérisées par un déficit dans la neurotransmission par le récepteur NMDA peuvent être allégées par un composé agissant comme un agoniste du site de la glycine sur le récepteur NMDA. Parmi ces agonistes, ledit document cite notamment la D-sérine, les esters de la D-sérine, la D-sérine alkylée ou les précurseurs de la D-sérine. Le même document décrit un essai clinique en double aveugle dans lequel la D-sérine, administrée à une dose de 2 g/jour, est efficace dans le traitement de la schizophrénie même chez des patients répondant peu au traitement par les médicaments antipsychotiques conventionnels. Les résultats de l'étude décrite dans ce document amènent à conclure que la D-sérine, qui tout en ayant une affinité inférieure à celle de la glycine est cliniquement active à une dose 15 fois plus faible que celle prévue pour la glycine, n'est sûrement pas un simple remplaçant de la glycine.

#### RESUME DE L'INVENTION

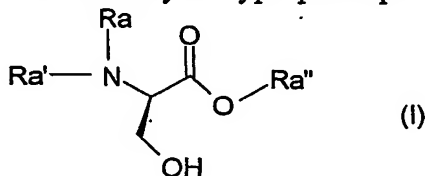
Il a été maintenant trouvé que des dérivés de la D-sérine, à savoir des dérivés de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, testés dans des essais prédictifs pour une activité d'amélioration de la transmission glycinergique, se sont montrés supérieurs à la D-sérine.

Plus particulièrement, il a été trouvé que l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, substitué sur l'azote par un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, 3-oxo(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcén-2-yle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyle, 2-aminopropionyle éventuellement N-substitué, 2,6-diamino-*n*-hexanoyl éventuellement N,N'-disubstitué, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène, tout en contenant une quantité de D-sérine inférieure est capable d'améliorer la transmission glycinergique chez des patients souffrant de maladies du SNC dues à une transmission glycinergique réduite, notamment souffrant d'autisme, de schizophrénie ou de la maladie d'Alzheimer, à des doses beaucoup plus faibles que celles utilisées pour la glycine et au maximum du même niveau que celles utilisées pour la D-sérine.

Il a encore été trouvé que, parmi lesdits dérivés de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque éventuellement estérifié, N-substitué avec un groupe alkyle portant au moins un radical phényle éventuellement substitué possède une activité in vivo supérieure à celle de la D-sérine et de ses dérivés alkylés.

## DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Ainsi, selon l'un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un dérivé de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque de formule I



5 dans laquelle Ra est un hydrogène, Ra' est un hydrogène, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcén-2-yle, à chaînes droites ou ramifiées, un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl, gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, *R*(+)-2-aminopropionyle, *S*(-)-2-aminopropionyle, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*R*(+)-2-aminopropionyle, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, N-benzyloxycarbonyl-*R*(+)-2-aminopropionyle, N-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, *R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, *S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-*R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl; ou Ra et Ra', ensemble, sont un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène; Ra'' est un hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle à chaîne droite ou ramifiée ou un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyle, phénacétyle ou phényle, le groupe ou les groupes phényle présents dans les substituants Ra, Ra' et Ra'' étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène ou par un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, cyano, nitro ou acétyle, étant entendu que, lorsque Ra et Ra' sont tous les deux H, alors Ra'' est autre qu'un hydrogène, méthyle ou éthyle; ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés au traitement des troubles cognitifs ou des troubles mnésiques qui accompagnent les maladies du SNC dues à une transmission glycinergique réduite, notamment au traitement de l'autisme, de la schizophrénie et de la maladie d'Alzheimer.

Parmi les composés de formule I dans lesquels Ra' est un groupe gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, ceux dans lesquels Ra' est un groupe ω-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle sont particulièrement avantageux.

L'activité de ces produits a été évaluée dans un test prédictif pour ce type d'activité qui consiste à évaluer l'activité locomotrice des animaux. Il est effectué sur des groupes de 10 souris ayant reçu les composés à tester *per os* (8mg/kg) 15 minutes avant l'injection de phencyclidine (4mg/kg). Les animaux sont placés

dans un « open field » divisé en 9 carrés égaux. Une caméra enregistre leur activité pendant 25 minutes, l'activité locomotrice étant exprimée en nombre de carreaux traversés par minute.

Parmi les dérivés ci-dessus, les composés connus suivants, ayant le  
5 numéro de registre Chemical Abstracts Service (CAS No.) donné entre parenthèses,

- le *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'isopropyle (CAS No. 117426-05-8) et ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment le chlorhydrate (CAS No. 104055-30-3),
- 10 - le *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de benzyle (CAS No. 133099-79-3) et ses sels pharmaceutiquement acceptables, notamment le chlorhydrate (CAS No. 151651-44-4),
- l'acide N-[*R*(+)-2-aminopropionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque (CAS No. 61427-68-7), et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 15 - l'acide N-[*S*(-)-2-aminopropionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque (CAS No. 1115-50-0), et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- l'acide N-[2-[*S*(-)-benzyloxycabonylamino]propionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque (CAS No. 17460-58-1), et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 20 - l'acide N-acétyl-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque (CAS No. 152612-69-6), et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- l'acide N-benzyl-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque (CAS No. 106910-77-4), et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le *R*(+)-N-[ (1-méthyl-3-oxo)-1-butén-1-yl]-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 25 - l'acide *R*(+)-N-(3-phényl)propyl-2-amino-3-hydroxypropanoïque et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le *R*(+)-N-(3-phényl)propyl-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,

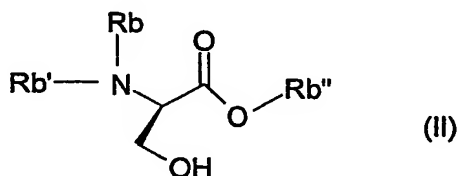
30 sont particulièrement avantageux pour l'utilisation prévue.

Les composés de formule I, notamment les composés spécifiques ci-dessus, sont administrés au patient qui nécessite une augmentation de la transmission glycinergique à une dose journalière qui ne dépasse pas les 10 g par jour et qui se situe avantageusement entre 200 et 7500 mg et plus  
35 avantageusement entre 250 – 5000 mg. Les doses préférées, de 500 à 3000 mg ou de 750 à 2000 mg, permettent une bonne amélioration de la transmission glycinergique et également une amélioration des symptômes négatifs de la

schizophrénie, des symptômes de la maladie d'Alzheimer et du comportement dans des cas d'autisme.

Pour l'administration au patient, les composés utiles comme principes actifs destinés à améliorer la transmission glycinergique sont compris dans des compositions pharmaceutiques formulées en unités de dosage contenant de 10 mg à 1200 mg, avantageusement de 50 à 1000 mg de principe actif.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention fournit une composition pharmaceutique comprenant, en tant que principe actif, une dose pharmacologiquement efficace d'un dérivé de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque de formule II



dans laquelle Rb est un hydrogène, Rb' est un hydrogène, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcén-2-yle, à chaînes droites ou ramifiées, un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl, gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcénoyl, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*R*(+)-2-aminopropionyle, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, N-benzyloxycarbonyl-*R*(+)-2-aminopropionyle, N-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, *R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, *S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-*R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl; ou Rb et Rb', ensemble, sont un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène; Rb'' est un hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle à chaîne droite ou ramifiée ou un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyle, phénacétyle ou phényle, le groupe ou les groupes phényle présents dans les substituants Rb, Rb' et Rb'' étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène ou par un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, cyano, nitro ou acétyle, étant entendu que, lorsque Rb et Rb' sont tous les deux H, alors Rb'' est autre qu'un hydrogène, méthyle, éthyle ou benzyle non substitué et que, lorsque Rb est un hydrogène et Rb' est un benzyle non substitué, un N-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, *R*(+)-2-aminopropionyle ou *S*(-)-2-aminopropionyle, alors Rb'' est autre que l'hydrogène; ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en mélange avec un

excipient pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les composés de formule II dans lesquels Rb' est un groupe gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, ceux dans lesquels Rb' est un groupe ω-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle sont particulièrement avantageux.

5 Parmi les principes actifs de formule II ci-dessus,

- le *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de 2-oxo-2-phényléthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de cyclopropylméthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 10 - le *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de 4-acétylphényle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- l'acide N-[2-[*R*(+)-2,6-diaminohexanoyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- l'acide N-[2-[*S*(-)-2,6-diaminohexanoyl]-*R*(+)-2-amino-3-
- 15 hydroxypropanoïque, et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le N-[*S*(-)-2-aminopropionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le N-[2-[*S*(-)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- 20 - le N-[2-[*S*(-)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- l'acide N-[2-[*R*(+)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le N-[2-[*R*(+)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-*R*(+)-2-amino-3-
- 25 hydroxypropanoate de méthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- l'acide N-[2-[*S*(-)-N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-2,6-diaminohexanoyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le N-[2-[*R*(+)-N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-2,6-diaminohexanoyl]-*R*(+)-2-
- 30 amino-3-hydroxypropanoate de méthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le N-[2-[*S*(-)-N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-2,6-diaminohexanoyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le N-[2-[*R*(+)-N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-2,6-diaminohexanoyl]-*R*(+)-2-
- 35 amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le N-benzyl-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et ses sels

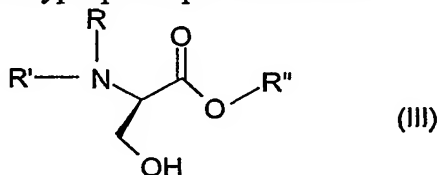
pharmaceutiquement acceptables,

- le  $R(+)$ -N-[(1-méthyl-3-oxo)-1-butén-1-yl]-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- l'acide  $R(+)$ -N-(3-phényl)propyl-2-amino-3-hydroxypropanoïque et ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- le  $R(+)$ -N-(3-phényl)propyl-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et ses sels pharmaceutiquement acceptables,

sont des principes actifs particulièrement intéressants.

Dans lesdites compositions pharmaceutiques pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, transdermique ou rectale, le principe actif peut être administré dans l'unité de dosage la plus appropriée en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale ou les formes d'administration parentérale ou rectale.

Selon un autre aspect, la présente invention fournit de nouveaux dérivés de l'acide  $R(+)$ -2-amino-3-hydroxypropanoïque de formule III



dans laquelle R est un hydrogène; R' est un hydrogène, phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle autre que le benzhydryle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle; R et R', ensemble sont un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène; R'' est l'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyle, phénacétyle ou phényle; le groupe ou groupes phényle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène ou par un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, cyano, nitro ou acétyle, étant entendu que, lorsque R et R' sont tous les deux des hydrogènes, alors R'' est autre que l'hydrogène; et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les composés de formule III dans lesquels R' est un groupe gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle autre que le benzhydryle, ceux dans lesquels R' est un groupe ω-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle sont particulièrement avantageux.

Parmi les composés de formule III,

- l'acide  $R(+)$ -N-(4,4-diphényl)butyl-2-amino-3-hydroxypropanoïque et ses sels pharmaceutiquement acceptables,



- l'acide  $R(+)$ -N-[(4,4-diphényl)-3-butényl]-2-amino-3-hydroxypropanoïque et ses sels pharmaceutiquement acceptables et
- l'acide  $R(+)$ -N-[ $\alpha$ -phényl-(2-hydroxy)benzylidène]-2-amino-3-hydroxypropanoïque et ses sels pharmaceutiquement acceptables

5 sont particulièrement avantageux.

Les composés de la présente invention, qui sont des dérivés de N-substitution de l'acide  $R(+)$ -2-amino-3-hydroxypropanoïque, ou de ses esters, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont synthétisés selon les méthodes classiques de préparation des esters des acides aminés ou des dérivés N-substitués

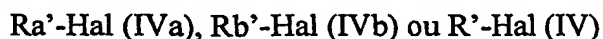
10 des acides aminés et de leurs esters.

Les esters de l'acide  $R(+)$ -2-amino-3-hydroxypropanoïque peuvent être obtenus par réaction d'un dérivé fonctionnel de la D-sérine avec l'alcool ou le phénol estérifiant ou bien par saponification en position 4 du ( $R$ )-3-*tert*-butoxycarbonyl-2,2-diméthylloxazolidine-4-carboxylate de méthyle ou d'éthyle, estérification de l'acide ( $R$ )-3-*tert*-butoxycarbonyl-2,2-diméthylloxazolidine-4-carboxylique par réaction d'un dérivé fonctionnel de celui-ci avec l'alcool ou le

15 phénol estérifiant en présence d'un capteur du proton, par exemple d'une base tertiaire telle que la 4-diméthylaminopyridine, la méthylmorpholine, l'éthylmorpholine ou la diisopropylamine, et saponification de l'ester *tert*-butylique avec de l'acide trifluoroacétique qui comporte en même temps la décomposition du cycle oxazolidinique et la formation de l'ester désiré de l'acide  $R(+)$ -2-amino-3-hydroxypropanoïque sous forme de son sel avec l'acide trifluoroacétique qui, à son tour, peut être neutralisé ou bien converti en un autre sel. Les esters ainsi obtenus peuvent être transformés en leurs dérivés de N-

20 substitution et en leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La N-monosubstitution peut être effectuée par réaction de l'ester de l'acide  $R(+)$ -2-amino-3-hydroxypropanoïque avec un halogénure de formule :



où  $Ra'$ ,  $Rb'$  et  $R'$  ont les significations données ci-dessus, en présence d'une base organique tertiaire telle que la 4-diméthylaminopyridine, 4-méthyl- ou 4-éthylmorpholine, ou d'une base inorganique telle qu'un bicarbonate alcalin comme l'hydrogénocarbonate de sodium.

30

Lorsque  $Ra'$ ,  $Rb'$  et  $R'$  sont des groupes alcanoyle éventuellement substitués, l'halogénure d'acyle correspondant peut être remplacé par un autre dérivé fonctionnel tel qu'un anhydride mixte, un ester actif ou l'acide libre, convenablement activé par exemple avec le dicyclohexylcarbodiimide. Si le

35 groupe alcanoyle est substitué sur l'alkyle par un groupe amino, celui-ci sera

convenablement protégé par un des groupes protecteurs conventionnels de la chimie des peptides, par exemple par un groupe benzyloxycarbonyle.

De façon analogue, les halogénures ci dessus, lorsque Ra', Rb' ou R' sont autres qu'un groupe alcanoyle, peuvent être remplacés par un composé de formule

5 Ra'-X (IVa'), Rb'-X (IVb') ou R'-X (IV')

Où X représente un groupe partant tel qu'un radical alcanesulphonyloxy comme le méthanesulphonyloxy ou un radical benzènesulphonyloxy non substitué ou substitué sur le cycle benzénique de préférence par un groupe méthyle comme le *p*-toluènesulphonyloxy.

10 Les composés ayant la formule I, II ou III, où Ra ou Rb ou R est l'hydrogène et Ra' ou Rb' ou R' est autre qu'un groupe alcanoyle, peuvent également être préparés par amination réductrice en faisant réagir l'aldéhyde ou la cétone correspondant au composé Ra'-H ou Rb'-H ou R'-H avec la D-sérine, de préférence sous forme d'un de ses esters, en présence d'un agent de réduction  
15 comme le cyanoborohydrure de sodium. Si l'ester possède un groupe sensible aux agents réducteurs, par exemple une cétone, ce groupe est convenablement protégé sous forme de cétal ou d'éther énolique.

La préparation des composés ayant la formule I, II ou III où Ra et Ra', ou Rb et Rb', ou R et R', ensemble, sont un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène est effectuée par réaction de la D-sérine ou d'un de ses esters avec un phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboxaldéhyde dans les conditions de préparation des bases de Schiff. De façon analogue, les composés ayant la formule I, II ou III où Ra et Ra', ou Rb et Rb', ou R et R', ensemble, sont un groupe gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène sont préparés par réaction de la D-sérine ou d'un de ses esters avec une benzophénone,  
20 lorsque le produit désiré a la formule I, II ou III où Ra et Ra', ou Rb et Rb', ou R et R', ensemble, sont un groupe gem-diphényl(C<sub>1</sub>)alkyle (diphénylméthyle), ou bien avec un gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)carboxaldéhyde, lorsque le produit désiré a la formule I, II ou III où Ra et Ra', ou Rb et Rb', ou R et R', ensemble, sont un groupe gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, dans les conditions de préparation des bases de Schiff.  
30

Le mot « phényle » utilisé dans la description générale ci-dessus, comprend tout groupe phényle, non substitué ou substitué par un atome d'halogène ou par un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, cyano, nitro ou acétyle.

Lorsque, comme composé de départ, on utilise l'ester méthylique ou éthylique de la D-sérine, le dérivé N-substitué ainsi obtenu est un intermédiaire  
35 qui est saponifié pour préparer un composé de formule I, II ou III où Ra'', Rb'' ou R'' est l'hydrogène, alors que le dérivé N-substitué ainsi obtenu est le produit

final, si comme composé de départ on a utilisé un ester autre que l'ester méthylque ou éthylique.

Les dérivés de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque peuvent être isolés sous forme libre ou de leurs sels chimiquement ou pharmaceutiquement acceptables. En considération du caractère amphotère des composés de la présente invention, les sels pourront être ceux avec des bases minérales ou organiques, par exemple l'hydroxyde de sodium ou le trométamol, ou avec des acides minéraux ou organiques comme le chlorhydrate ou le trifluoroacétate. Dans le cas des composés de formule I, les sels chimiquement ou pharmaceutiquement acceptables font partie de l'invention. L'expression « chimiquement acceptable » fait référence aux sels des composés de formule I, utiles pour l'isolement ou la purification des nouveaux produits.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans cependant la limiter.

#### EXEMPLE 1

##### *Chlorhydrate du 2-(R)-amino-3-hydroxypropanoate de cyclopropylméthyle*

Refroidir le cyclopropylcarbinol (15 mL) à 0°C et ajouter le chlorure d'acétyle (1,37 mL). Après 10 minutes d'agitation à 0°C, additionner la D-sérine (750 mg) et porter la solution à reflux pendant 2 heures. Concentrer le mélange réactionnel, reprendre avec une solution saturée de carbonate de potassium et extraire avec de l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtrer et concentrer. Reprendre le produit dans un minimum de méthanol et ajouter une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Evaporer le solvant sous vide pour obtenir le produit désiré sous forme de solide marron (250 mg). Point de fusion : 112-118°C.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 4,07 (m, 5H) ; 1,18 (m, 1H) ; 0,64 (m, 2H) ; 0,37 (m, 2H).

#### EXEMPLE 2

##### *Trifluoroacétate du 2-(R)-amino-3-hydroxypropanoate de 4-acétylphényle*

##### *(a) 3-tert-butoxycarbonyl-2,2-diméthylloxazolidine-4-(R)-carboxylate de méthyle.*

Le produit est préparé selon la procédure décrite dans l'article de P. Garner, J. M. Park, J. Org. Chem. 1987, 52, 2361-2364.

##### *(b) Acide 3-tert-butoxycarbonyl-2,2-diméthylloxazolidine-4-(R)-carboxylique.*

Dissoudre le 3-tert-butoxycarbonyl-2,2-diméthylloxazolidine-4-(R)-carboxylate de méthyle (3,0 g) dans un mélange tétrahydrofurane (THF)/H<sub>2</sub>O (3/1; 30 mL), et ajouter LiOH.H<sub>2</sub>O (684 mg). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, acidifier le mélange réactionnel avec de l'acide citrique 1N (11 mL). Concentrer le THF et extraire la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. Sécher la phase

organique sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrer et concentrer pour obtenir le produit attendu sous forme d'une huile visqueuse orange (1,36 g).

(c) *3-tert-butoxycarbonyl-2,2-diméthylloxazolidine-4-(R)-carboxylate de 4-acétylphényle.*

5 A 0°C, dissoudre l'acide 3-tert-butoxycarbonyl-2,2-diméthylloxazolidine-4-(R)-carboxylique (1,0 g) dans l'acétate d'éthyle (25 mL) puis additionner le dicyclohexylcarbodiimide (DCC ; 1,26 g) et laisser agiter 45 minutes à 0°C. Ajouter successivement la diméthylaminopyridine (DMAP; 100 mg) et la 4'-hydroxyacétophénone (565 mg) puis laisser le mélange réactionnel revenir à  
10 température ambiante. Après 5 heures d'agitation, filtrer le mélange et laver le filtrat avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrer et concentrer. Purifier l'huile orange obtenue par chromatographie sur silice pour recueillir le produit désiré sous forme d'une huile transparente (940 mg).

15 (d) *Trifluoroacétate de 2-(R)-amino-3-hydroxypropanoate de 4-acétylphényle.*

Sous azote, dissoudre le 3-tert-butoxycarbonyl-2,2-diméthylloxazolidine-4-(R)-carboxylate de 4-acétylphényle (440 mg) dans le dichlorométhane (15 mL), et ajouter de l'acide trifluoroacétique (TFA ; 8 mL). Après 1 heure d'agitation, concentrer le mélange réactionnel et ajouter de l'éther. Filtrer puis sécher sous  
20 vide le précipité formé pour obtenir le produit désiré sous forme de poudre blanche (280 mg). Point de fusion : 115-118°C.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (d, 2H) ; 7,39 (d, 2H) ; 4,49 (m, 1H) ; 4,25 (dd, 1H) ; 4,08 (dd, 1H) ; 2,56 (s, 3H).

### EXEMPLE 3

25 *N-[2-[S(-)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle*

A 0°C, dissoudre la N-benzyloxycarbonyl-S(-)-alanine (3,0 g), le chlorhydrate de la R(+)-sérine éthylester (2,28 g), l'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (HOBt. $\text{H}_2\text{O}$  ; 1,82 g) et la N-éthylmorpholine (1,69 mL) dans le  
30 tétrahydrofurane (THF ; 30 mL). Additionner ensuite le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (2,91 g) et laisser le mélange revenir à température ambiante. Après 5 heures d'agitation, filtrer la solution, rincer au THF et concentrer le filtrat. Reprendre le résidu dans le dichlorométhane et laver la phase organique successivement avec une solution saturée de carbonate de sodium, de l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase  
35 organique sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrer et concentrer. Purifier le solide obtenu par chromatographie sur silice pour recueillir le produit désiré sous forme de poudre

blanche (2,5 g).

#### EXEMPLE 4

*Chlorhydrate de N-[S(-)-2-aminopropionyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle*

- 5 Dissoudre le N-[2-[S(-)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle (1,0 g), obtenu comme décrit dans l'exemple 3, dans l'éthanol (25 mL) et ajouter une solution d'acide chlorhydrique concentré (0,25 mL) et le palladium sur charbon (150 mg). Placer le mélange réactionnel sous atmosphère d'hydrogène (P = 1,3 bar) pendant 30 minutes puis filtrer sur célite.
- 10 Evaporer à sec le filtrat pour obtenir le produit désiré sous forme de poudre beige (635 mg). Point de fusion : 163-168°C.
- RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 4,55 (m, 1H) ; 4,21 (q, 2H) ; 4,05 (m, 1H) ; 3,9 (m, 2H) ; 1,54 (d, 3H) ; 1,28 (t, 3H).

15

#### EXEMPLE 5

*N-[2-[R(+)-N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-2,6-diaminohexanoyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle*

- A 0°C, dissoudre la N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-R(+)-lysine (2,51 g), le chlorhydrate de la R(+)-sérine éthylester (1,03 g), HOBt.H<sub>2</sub>O (0,82 g) et la N-éthylmorpholine (0,76 mL) dans le THF (30 mL). Additionner ensuite le DCC
- 20 (1,31 g) et laisser le milieu revenir à température ambiante pendant 4 heures. Filtrer le mélange réactionnel sur fritté, laver au THF puis concentrer à sec le filtrat. Reprendre le résidu dans l'acétate d'éthyle et laver la phase organique avec une solution saturée de carbonate de sodium, puis avec une solution saturée de
- 25 chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtrer et concentrer. Purifier le solide obtenu par chromatographie sur silice pour recueillir le produit désiré sous forme de solide blanc (1,14 g). Point de fusion : 133-136°C.
- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (brs, 10H) ; 6,94 (brs, NH) ; 5,55 (brs, NH) ; 5,11 (s, 2H) ; 5,08 (s, 2H) ; 4,99 (brs, NH) ; 4,62 (m, 1H) ; 4,22 (q, 3H) ; 3,96 (brs, 2H) ;
- 30 3,21 (m, 2H) ; 1,72 (m, 6H) ; 1,27 (t, 3H).

#### EXEMPLE 6

*R(+)-N-(4,4-diphényl)butyl-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle*  
(a) *1,1-Diphényl-4-bromobutène*.

- A 0°C, dissoudre le cyclopropyl-diphényl-carbinol (10,0 g) dans une solution de
- 35 bromure d'hydrogène à 48% (40 mL). Après 5 heures d'agitation à 0°C, diluer le milieu avec de l'eau et du dichlorométhane puis laver la phase organique trois fois à l'eau. Sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtrer et concentrer pour obtenir le

produit attendu sous forme d'huile orange (11,89 g).

(b) *1,1,-Diphényl-4-bromobutane*.

Dissoudre le 1,1-diphényl-4-bromobutène (10,0 g) dans l'éthanol absolu (100 mL) et additionner le palladium sur charbon (400 mg). Placer le mélange réactionnel sous atmosphère d'hydrogène (P = 3,3 bar) pendant 6 heures. Filtrer le mélange sur célite, concentrer le filtrat pour obtenir le produit désiré sous forme d'huile orange (9,24 g).

(c) *R(+)-N-(4,4-diphényl)butyl-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle*.

Dissoudre le chlorhydrate de D-sérine éthyl ester (1,5 g) dans le diméthylformamide (DMF ; 20 mL), ajouter l'hydrogénocarbonate de sodium (1,78 g) et le 1,1,-diphényl-4-bromobutane (3,35 g) dissous dans le DMF (5 mL). Porter le mélange réactionnel à 85°C pendant 1 heure puis concentrer sous vide. Reprendre le résidu avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau puis laver la phase organique trois fois avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtrer et concentrer. Purifier par chromatographie sur silice pour obtenir le produit désiré sous forme d'huile mobile jaune (1,38 g).

#### EXEMPLE 7

##### *Chlorhydrate de l'acide R(+)-N-(4,4-diphényl)butyl-2-amino-3-hydroxypropanoïque*

A 0°C, dissoudre le *R(+)-N-(4,4-diphényl)butyl-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle* (600 mg) dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O (3/1 ; 20 mL) et additionner une solution d'hydroxyde de sodium 5N (0,7 mL). Après 15 minutes à 0°C, laisser le mélange réactionnel revenir à température ambiante. Après 45 minutes, refroidir à nouveau le mélange à 0°C, ajouter une solution d'acide chlorhydrique 1N (4 mL) puis concentrer sous vide. Triturer le solide obtenu dans l'isopropanol bouillant et filtrer le mélange à chaud. Après évaporation du filtrat, recueillir le produit désiré sous forme de poudre jaune clair (303 mg). Point de fusion : 70-75°C.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (brs, 7H) ; 7,05 (m, 3H) ; 3,88 (m, 2H) ; 3,83 (m, 2H) ; 3,00 (m, 1H) ; 2,08 (m, 2H) ; 1,61 (m, 2H) ; 1,24 (m, 2H).

#### EXEMPLE 8

##### *R(+)-N-[(4,4-diphényl)-3-butényl]-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle*

Dissoudre le chlorhydrate de *R(+)-sérine méthyl ester* (1,0 g) dans le diméthylformamide (DMF), ajouter l'hydrogénocarbonate de sodium (1,08 g) et le 1-(4-bromo-1-phénylbut-1-ényl) benzène (2,03 g). Laisser agiter une nuit à température ambiante puis concentrer le milieu sous vide. Reprendre le résidu avec de l'acétate d'éthyle puis laver la phase organique trois fois avec de l'eau. Sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtrer et concentrer. Recueillir le produit

désiré sous forme de poudre blanche (600 mg).

#### EXEMPLE 9

*Chlorhydrate de l'acide R(+)-N-[(4,4-diphényl)-3-butényl]-2-amino-3-hydroxypropanoïque*

- 5 A 0°C, dissoudre le R(+)-N-[(4,4-diphényl)-3-butényl]-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle (600 mg) dans un mélange THF/H<sub>2</sub>O (3/1 ; 20 mL) puis additionner une solution d'hydroxyde de sodium 5N (700 µL). Après 15 minutes d'agitation à 0°C, laisser le mélange réactionnel revenir à température ambiante pendant 45 minutes puis refroidir à nouveau la solution à 0°C. Ajouter  
10 une solution d'acide chlorhydrique 1N (4 mL) et concentrer le milieu sous vide. Triturer le solide blanc obtenu dans l'isopropanol bouillant puis filtrer. Après évaporation du filtrat, recueillir le produit désiré sous forme de mousse jaune claire (303 mg). Point de fusion : 130-135°C.  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,31 (m, 3H) ; 7,15 (m, 6H) ; 6,00 (t, 1H) ; 3,79 (m, 3H) ;  
15 3,08 (m, 2H) ; 2,44 (m, 2H).

#### EXEMPLE 10

*R(+)-N-(3-phényl)propyl-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle*

- Mettre en suspension le chlorhydrate de R(+)-sérine éthyl ester (1,0 g) dans le méthanol anhydre, ajouter le tamis moléculaire 4 Å et le cyanoborohydrure de  
20 sodium (NaBH<sub>3</sub>CN, 267 mg). Laisser agiter 15 minutes et ajouter le 3-phénylpropionaldéhyde (705 µL) en une portion. Après 3h30 d'agitation à température ambiante, filtrer le mélange réactionnel sur fritté et concentrer le filtrat. Purifier l'huile transparente visqueuse recueillie (1,95 g) par chromatographie sur silice pour obtenir une huile mobile jaune clair (900 mg).  
25 Reprendre le résidu dans un minimum d'éther et ajouter une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther (6 mL). Filtrer le précipité formé puis sécher afin d'obtenir le produit désiré sous forme de solide blanc (990 mg). Point de fusion: 102-107°C.  
RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 (m, 5H) ; 4,30 (q, 2H) ; 4,11 (m, 1H) ; 3,99 (m, 2H) ;  
30 3,29 (m, 1H) ; 3,08 (m, 2H) ; 2,71 (t, 2H) ; 2,05 (m, 2H) ; 1,38 (t, 3H).

#### EXEMPLE 11

*Chlorhydrate de l'acide R(+)-N-(3-phényl)propyl-2-amino-3-hydroxypropanoïque*

- Dissoudre le R(+)-N-(3-phényl)propyl-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle de  
35 l'exemple 10 (600 mg) dans un mélange THF/ H<sub>2</sub>O (3/1 ; 20 mL) et ajouter LiOH.H<sub>2</sub>O (175 mg). Après une nuit d'agitation à température ambiante, concentrer le THF et ajouter une solution d'acide chlorhydrique 1N (2 mL). Filtrer

le précipité formé, laver à l'eau puis sécher à l'étuve sous vide pendant une nuit pour obtenir le produit désiré sous forme de solide blanc (290 mg). Point de fusion : 190-196°C.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO) d 7,25 (m, 5H) ; 3,73 (m, 1H) ; 3,62 (m, 1H) ; 3,20 (m, 1H) ;  
5 2,85 (m, 2H) ; 2,58 (t, 2H) ; 1,90 (t, 2H).

#### EXEMPLE 12

*R(+)-N-[(1-méthyl-3-oxo)-1-butén-1-yl]-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle*

Dissoudre le chlorhydrate de R(+)-sérine éthyl ester (3,0 g) dans le méthanol (150 mL), ajouter 5 spatules de tamis moléculaire 4 Å puis l'acétylacétone (2,55 mL) et  
10 porter le mélange à reflux pendant une nuit. Filtrer la solution sur célite, rincer au méthanol et évaporer à sec le filtrat. Reprendre le résidu dans l'acétate d'éthyle, ajouter de l'éther, triturer, filtrer et concentrer le filtrat. Purifier par chromatographie sur silice pour obtenir le produit souhaité sous forme de solide blanc (1,21 g). Point de fusion: 78°C.

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) d 11,00 (d, 1H) ; 5,00 (s, 1H) ; 4,23 (m, 4H) ; 3,94 (m, 2H) ; 1,95 (m, 6H) ; 1,27 (t, 3H).

#### EXEMPLE 13

*Acide R(+)-N-[α-phényl-(2-hydroxy)benzylidène]-2-amino-3-hydroxypropanoïque*

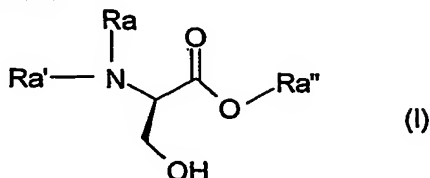
20 Sous azote, dissoudre la R(+)-sérine (1,0 g), l'*o*-hydroxybenzophénone (940 mg), le méthanolate de sodium (512 mg) dans l'éthanol (50 mL) et porter le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures. Concentrer sous vide le milieu et reprendre dans l'éther. Additionner une solution d'acide citrique concentrée et extraire la phase aqueuse avec de l'éther Sécher la phase organique sur MgSO<sub>4</sub>, filtrer et  
25 concentrer. Reprendre le résidu dans un minimum d'éther, triturer et filtrer pour obtenir le produit désiré sous forme de poudre jaune (610 mg). Point de fusion : 170°C.

RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) d 7,58 (m, 3H) ; 7,34 (m, 3H) ; 6,95 (m, 1H) ; 6,82 (m, 1H) ;  
30 6,67 (m, 1H) ; 4,17 (m, 1H) ; 3,95 (m, 2H).



## REVENDECATIONS

1. Utilisation d'un dérivé de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque de formule I



dans laquelle Ra est un hydrogène, Ra' est un hydrogène, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcén-2-yle, à chaînes droites ou ramifiées, un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl, gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcénoyl, *R*(+)-2-aminopropionyle, *S*(-)-2-aminopropionyle, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*R*(+)-2-aminopropionyle, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, N-benzyloxycarbonyl-*R*(+)-2-aminopropionyle, N-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, *R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, *S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-*R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl; ou Ra et Ra', ensemble, sont un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyldène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène; Ra'' est un hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle à chaîne droite ou ramifiée ou un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyle, phénacétyle ou phényle, le groupe ou les groupes phényle présents dans les substituants Ra, Ra' et Ra'' étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène ou par un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, cyano, nitro ou acétyle, étant entendu que, lorsque Ra et Ra' sont tous les deux H, alors Ra'' est autre qu'un hydrogène, méthyle ou éthyle; ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour la préparation de médicaments destinés au traitement des troubles cognitifs ou des troubles mnésiques qui accompagnent les maladies du SNC dues à une transmission glycinergique réduite.

2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite maladie du SNC due à une transmission glycinergique réduite est la schizophrénie.

3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite maladie du SNC due à une transmission glycinergique réduite est l'autisme.

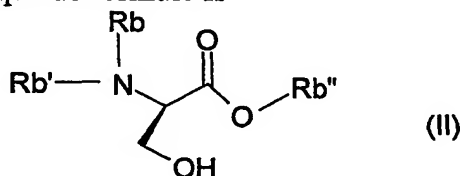
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite maladie du SNC due à une transmission glycinergique réduite est la maladie

d'Alzheimer.

5. Utilisation selon une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que ledit dérivé de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque est choisi dans le groupe comprenant le *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'isopropyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de benzyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-[*R*(+)-2-aminopropionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-[*S*(-)-2-aminopropionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-[2-[*S*(-)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-acétyl-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-benzyl-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque et les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que ledit dérivé de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque est le chlorhydrate du *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'isopropyle ou le chlorhydrate du *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de benzyle.

7. Une composition pharmaceutique comprenant, en tant que principe actif, une dose pharmacologiquement efficace d'un dérivé de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque de formule II



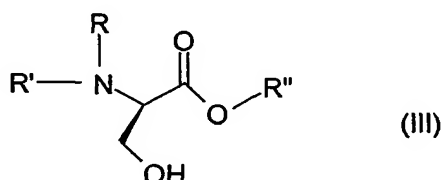
dans laquelle Rb est un hydrogène, Rb' est un hydrogène, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, 3-oxo(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)alcén-2-yle, à chaînes droites ou ramifiées, un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl, gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alcénoyl, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*R*(+)-2-aminopropionyle, N-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, N-benzyloxycarbonyl-*R*(+)-2-aminopropionyle, N-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2-aminopropionyle, *R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, *S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcanoyl-*S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-*R*(+)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl, N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-*S*(-)-2,6-diamino-*n*-hexanoyl; ou Rb et Rb', ensemble, sont un groupe phényl(C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>alkylydène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidene; Rb'' est un hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle à chaîne droite ou ramifiée ou un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyle, phénacétyle ou phényle, le groupe ou les groupes phényle présents dans les substituants Rb, Rb' et Rb'' étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène ou par un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, cyano, nitro ou acétyle, étant entendu que, lorsque Rb et Rb' sont tous les deux H, alors Rb'' est autre qu'un hydrogène, méthyle, éthyle ou benzyle non substitué et que, lorsque Rb est un hydrogène et Rb' est un benzyle non substitué, un N-benzyloxycarbonyl-S(-)-2-aminopropionyle, un R(+)-2-aminopropionyle ou S(-)-2-aminopropionyle, alors Rb'' est autre que l'hydrogène ; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, caractérisée en ce que ledit principe actif est choisi dans le groupe comprenant le R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de 2-oxo-2-phényléthyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de cyclopropylméthyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de 4-acétylphényle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-[2-[R(+)-2,6-diaminohexanoyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-[2-[S(-)-2,6-diaminohexanoyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le N-[S(-)-2-aminopropionyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le N-[2-[S(-)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le N-[2-[S(-)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-[2-[R(+)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le N-[2-[R(+)-benzyloxycarbonylamino]propionyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, l'acide N-[2-[S(-)-N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-2,6-diaminohexanoyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le N-[2-[R(+)-N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-2,6-diaminohexanoyl]-R(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le N-[2-[S(-)-N,N'-bis-benzyloxycarbonyl-2,6-diaminohexanoyl]-

*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate de méthyle, les sels pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, le N-[2-[*R*(+)-N,N'-bis-benzyloxycabonyl-2,6-diaminohexanoyl]-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle, les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci, le N-benzyl-*R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoate d'éthyle et les sels pharmaceutiquement acceptables de celui-ci.

9. Un dérivé de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque de formule III



dans laquelle R est un hydrogène; R' est un hydrogène, un groupe phényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle, gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl autre que le benzhydryle, gem-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alcényle; R et R', ensemble, sont un groupe phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène ou gem-diphényl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylidène; R'' est un hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényl(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alkyle, phénacétyle ou phényle; le groupe ou les groupes phényle étant non substitués ou substitués par un atome d'halogène ou par un groupe hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkoxy, cyano, nitro ou acétyle, étant entendu que, lorsque R et R' sont tous les deux des hydrogènes, alors R'' est autre qu'un hydrogène; ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Un dérivé de l'acide *R*(+)-2-amino-3-hydroxypropanoïque selon la revendication 9, de formule III, où R' est un groupe ω-diphényl(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle.

11. L'acide *R*(+)-N-(4,4-diphényl)butyl-2-amino-3-hydroxypropanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

12. L'acide *R*(+)-N-[(4,4-diphényl)-3-butényl]-2-amino-3-hydroxypropanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

13. L'acide *R*(+)-N-[α-phényl-(2-hydroxy)benzylidène]-2-amino-3-hydroxypropanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.